

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA**

**DIPARTIMENTO DI  
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E  
DELL'INFORMAZIONE  
"GUGLIELMO MARCONI"**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE E RIABILITATIVE  
NEI PAZIENTI CON AVULSIONE DEL PLESSO  
BRACHIALE**

Elaborato in  
Neural Systems

Relatore  
Prof. Mauro Ursino

Presentato da  
Rebecca Forni

Anno Accademico 2022/2023



## Indice

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>1</b>
<b>CAPITOLO I.....</b>	<b>3</b>
1.1 Anatomia del plesso brachiale .....	3
1.2 Lesione del plesso brachiale.....	4
<b>CAPITOLO II.....</b>	<b>7</b>
2.1 Tecnologie diagnostiche .....	7
2.2 Mielografia TC .....	8
2.3 Risonanza Magnetica.....	10
2.4 Ultrasuoni.....	15
<b>CAPITOLO III .....</b>	<b>17</b>
3.1 Elettrodiagnostica .....	17
3.2 Elettroencefalografia .....	17
3.2 Elettromiografia .....	19
3.4 Potenziale evocato .....	22
<b>CAPITOLO IV.....</b>	<b>25</b>
4.1 Intervento e terapie in caso di avulsione.....	25
4.2 Plasticità cerebrale prima e dopo la lesione.....	26
4.3 Plasticità cerebrale prima e dopo l'intervento chirurgico.....	27
<b>CAPITOLO V .....</b>	<b>33</b>
5.1 Ricostruzione bionica .....	33
5.2 Protesi DEKA "LUKE" .....	35
5.3 Innovazioni e prospettive future .....	36
<b>BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA .....</b>	<b>41</b>



## INTRODUZIONE

L'avulsione del plesso brachiale è una lesione delle radici nervose midollari, causata principalmente da incidenti che pongono in trazione i nervi del collo, portandoli a rottura ed inducendo blocchi nella conduzione nervosa. L'avulsione comporta che il paziente avrà l'arto superiore paralizzato: senza sensibilità, funzionalità o forza muscolare. In questi casi, il recupero spontaneo è tendenzialmente nullo; per questo, è necessario intervenire con tecnologie riabilitative che promuovano degli sviluppi.

Il primo passo, prima di agire, è acquisire più informazioni possibili sulla sede, tipologia e gravità della lesione. Perciò, nella prima parte di questa tesi vengono esaminate le tecnologie diagnostiche disponibili. Sono stati valutati i vantaggi, l'utilità ed i limiti di più tecniche di imaging e di elettrodiagnosi per decretare quella più accurata, precisa ed indicata a seconda del tipo della lesione. Queste metodologie sono tutte importanti, ma assumono una diversa rilevanza anche in base al momento in cui vengono svolte. Alcuni esami sono più indicati per elaborare la diagnosi e la prognosi, altri per orientare verso il percorso migliore. Una volta individuato il procedimento da adottare, continueranno ad essere utilizzate nel decorso clinico, mettendo in risalto l'evoluzione dei cambiamenti neuromuscolari.

Successivamente, la tesi approfondisce l'argomento della plasticità cerebrale: sono state studiate le variazioni nei circuiti neurali che controllano i movimenti e la sensibilità, dopo il trauma e dopo particolari interventi. Oltre che di rilievo scientifico, tale conoscenza può indirizzare verso nuove soluzioni o perfezionare quelle già esistenti.

Infine, sono stati presentati gli approcci per interfacciarsi a questa patologia, mostrandone le evoluzioni, le prospettive future ed i risultati. A livello chirurgico sono state evidenziate le operazioni di trasferimento del nervo controlaterale e la reinnervazione muscolare mirata; mentre, a livello ingegneristico, la ricostruzione bionica basata sul segnale elettromiografico.



# CAPITOLO I

## 1.1 Anatomia del plesso brachiale

Il plesso brachiale è una struttura anatomica del sistema nervoso periferico situata nella zona della cervicale, della spalla e del braccio. Comprende una complessa rete di nervi spinali che si mescolano e intrecciano per le funzioni motorie, sensoriali e propriocettive dei muscoli e della cute dell'arto superiore.

Questa rete di nervi ha origine nella regione del collo del midollo spinale, attraversa il canale cervico-ascellare e da qui si dirama in tutto il braccio. Più precisamente, il plesso brachiale scaturisce dalle radici ventrali nervose dei segmenti C5, C6, C7, C8 dei nervi spinali cervicali e T1 del nervo spinale toracico, a cui si uniscono anche fibre del quarto cervicale C4 e secondo toracico T2. Dalla fusione e combinazione di queste si formano prima tre tronchi (superiore, medio e inferiore), poi sei divisioni (tre anteriori e tre posteriori), e in seguito tre corde (dette posteriore, laterale e mediale). Infine, da queste originano i cinque rami terminali:

- i nervi ulnare e mediano che innervano la mano e le dita;
- il nervo muscolocutaneo (o nervo perforante) per il controllo motorio del braccio e sensitivo dell'avambraccio;
- il nervo ascellare con funzione motoria e sensitiva dell'articolazione scapolo-omerale;
- il nervo radiale per il controllo muscolare e sensitivo di particolari zone sia del braccio, che avambraccio e mano.

Oltre a queste branche terminali principali ne scaturiscono altre, dette preterminali e collaterali, che contribuiscono al funzionamento complessivo del plesso sia innervando i muscoli pettorali, del collo e scaleni, sia svolgendo un importante ruolo sensitivo attraverso i nervi cutanei mediali del braccio ed avambraccio.

## 1.2 Lesione del plesso brachiale

Il plesso brachiale viene lesionato in seguito ad eventi traumatici ad alta energia, come incidenti, soprattutto motociclistici, o cadute, che provocano trazione sul collo e sulla spalla. Di conseguenza vengono stirati con molta forza i nervi del plesso, dato che collegano due strutture molto mobili e con un elevato numero di gradi di libertà.

La lesione del plesso brachiale (BPI: Brachial Plexus Injury) e i danni che provoca possono avere diversa gravità, ma solitamente la BPI comporta dolore e ridotta qualità della vita poiché compromette la sensibilità, la funzionalità motoria e il trofismo muscolare nell'arto superiore. Inoltre, la paralisi dell'arto, parziale o completa, spesso è accompagnata dalla sindrome di Horner<sup>1</sup> e, ovviamente, da un notevole impatto a livello psicologico. Il soggetto ha spesso l'arto pendulo che gli reca un forte dolore neuropatico dovuto ad un'attività elettrica anomala a livello del midollo spinale. Questo dolore, detto da deafferentazione, viene o risolto con l'amputazione o curato con farmaci o con la DREZ (Dorsal Root Entry Zone): un'innovativa terapia del dolore che distrugge le zone midollari da dove nasce l'attività elettrica e il conseguente dolore.

Nel caso di lesioni gravi, in cui viene a mancare la continuità assonale, si assiste ad una degenerazione walleriana, ovvero dopo pochi giorni dal trauma il moncone distale non è più in grado di generare o condurre gli impulsi nervosi. Al contrario, quando il danno è meno critico, si osserva una demielinizzazione e, nonostante anche questa possa provocare un blocco nella conduzione, solitamente causa soltanto un rallentamento. Non si può però escludere che questa progredisca portando anch'essa ad una perdita assonale. La gravità dipende da quanti e quali nervi sono stati coinvolti e se la lesione è avvenuta a livello pre-gangliare o post-gangliare. Nel primo caso si ha l'avulsione della radice intraspinale (o intraforaminale), ovvero la rottura tra nervo spinale e midollo spinale, che può riguardare le radici o solo distali o ventrali (lesione parziale), altrimenti tutte e due (lesione completa). L'avulsione è considerata la casistica peggiore poiché causa la perdita sensoriale di tutta la zona innervata dalla radice avulsa e non è seguita da un recupero spontaneo; per questo si deve sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico o di

---

<sup>1</sup> La sindrome di Horner colpisce il paziente lesionato quando l'avulsione ha coinvolto la radice T1; questa comporta che l'occhio del lato colpito avrà la palpebra cadente e la pupilla contratta, anche se spesso questo non interferisce sulla qualità della vista.



trasferimento del nervo o di neurotizzazione usando o nervi di donatori o nervi intercostali, ma con poca possibilità di recupero della funzionalità e del controllo.

Nel secondo caso la continuità del nervo è compromessa a livello dei gangli dorsali e si può avere una parte di recupero anche senza intervento chirurgico, ma per avere una prognosi più favorevole è consigliato agire rapidamente riparando il nervo in modo conservativo o tramite innesti. Molti individui, a seguito del trauma, presentano lesioni frammentarie, quindi sia a livello pre-gangliare che post-gangliare. Più il danno è a livello periferico più si assisterà alla morte dei motoneuroni, che avverrà subito in caso di avulsione e dopo circa 8-16 settimane quando sono coinvolti nervi post-gangliari; al contrario, lesioni più prossimali comportano la degenerazione di neuroni per la maggior parte sensoriali.

In alternativa, le lesioni possono essere classificate in base alla zona che è stata colpita nell'incidente: lesione sovra-claveare (il 70%-85% dei casi) se è stata lesa la regione sopra la clavicola, danneggiando le radici, i tronchi primari e le corrispettive divisioni; nel caso contrario, lesione sotto-claveare (o infraclaveare), vengono colpiti i tronchi secondari e i rami terminali. Anche in questo caso alcuni pazienti presentano una lesione mista, che sarà più difficile da localizzare.

In generale, essendo il plesso una struttura complessa, le tecnologie diagnostiche non sono sempre molto accurate e la diagnosi non è sempre facile, ma è fondamentale individuare il tipo di lesione per intervenire tempestivamente in modo da avere il miglior recupero possibile e alleviare il dolore.



## CAPITOLO II

### 2.1 Tecnologie diagnostiche

Per riconoscere e localizzare la lesione del plesso brachiale e le zone nelle quali le funzioni motorie e sensoriali sono state compromesse, la diagnosi si compone dell'anamnesi e di molteplici esami: fisici, neurologici, elettrofisiologici e di imaging. Sono esami tutti importanti: ognuno serve ad evidenziare diversi particolari, per questo solo mettendoli insieme è possibile avere una visione completa della lesione. Il limite è che molti dei test, soprattutto quelli basati sulla conduzione nervosa, sono rilevanti ed affidabili solo se svolti dopo un certo periodo temporale, ma nel caso di danni gravi in cui è necessario un intervento urgente per un miglior recupero ed esito clinico, è importante invece individuare e riconoscere il tipo di lesione il prima possibile.

Analizzando tutte le tecnologie diagnostiche e confrontando i risultati con le evidenze chirurgiche intraoperatorie assunte come standard di riferimento, si è definita l'accuratezza di ognuna, cercando di individuare quella più indicata, con meno complicazioni per lo studio del plesso e con meno effetti collaterali per il paziente. Per esempio, la tecnica della mielografia, spesso accompagnata alla Tomografia Computerizzata (TC), è stata piano piano sostituita dalla Risonanza Magnetica e dall'ecografia, esami molto meno invasivi.

Negli anni sono cambiati anche i particolari da cercare ed analizzare per verificare la presenza della lesione e come studiarli per ricavare le informazioni necessarie. Per esempio, mentre prima la presenza di pseudomeningoceli<sup>2</sup> era considerata un segno inequivocabile di avulsione, adesso non è più sufficiente: si è infatti visto che in certi casi si ha fuoriuscita di liquor anche con radici intatte o che, al contrario, si ha avulsione non accompagnata da pseudomeningoceli. Inoltre, siamo certi di diagnosticare correttamente lo pseudomeningocele solo dopo tre settimane a causa di ematomi e coaguli di sangue che interferiscono nella valutazione e, come detto in precedenza, questa deve essere più tempestiva.

---

<sup>2</sup> Gli pseudomeningoceli sono masse cistiche di liquido cerebrospinale nei tessuti adiacenti al midollo spinale. Solitamente, infatti, il liquido è contenuto intorno al cervello e al midollo spinale, ma da qui fuoriesce a seguito del trauma e si accumula nel forame. Si riconosce perché lo spazio che contiene la radice del nervo si espande e la dura all'interno del canale vertebrale avrà un contorno insolito.

Per una corretta diagnosi è comunque fondamentale confrontare certe peculiarità con la parte controlaterale intatta, quando possibile, o con un caso asintomatico.

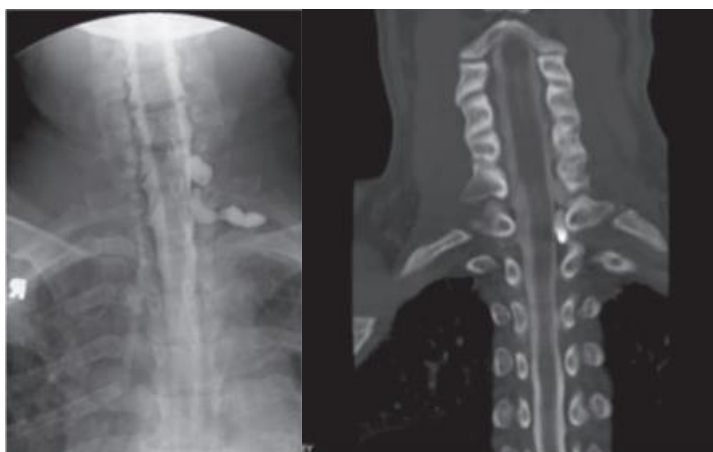
I test di imaging utilizzati per diagnosticare la lesione del plesso brachiale sono: la mielografia, la mielografia TC, la risonanza magnetica e gli ultrasuoni, ma solo gli ultimi due sono quelli a cui si ricorre oggi, a meno di casi particolari. Oltre a questi verranno acquisite immagini radiografiche del rachide cervicale per individuare eventuali fratture ossee, sublussazioni o dislocazioni.

Solo grazie a queste valutazioni è possibile pianificare il trattamento, l'intervento e la riabilitazione migliore per il paziente. Per di più, hanno un ruolo fondamentale durante l'intervento per guidare il chirurgo e dopo di esso per valutarne la riuscita e l'eventuale recupero.

## **2.2 Mielografia TC**

Tra gli esami radiografici, la mielografia si contraddistingue perché si serve della fluoroscopia e questa permette di avere immagini in tempo reale dell'anatomia interna del paziente studiato. In particolare, consente di studiare il midollo ed il canale spinale, le radici nervose e le meningi (che delimitano le precedenti) e di conseguenza le eventuali anomalie. Ciò è possibile solamente iniettando, tramite un ago inserito nel canale spinale con una puntura lombare, un mezzo di contrasto negli spazi subaracnoidei perimidollari o nel sacco durale, in modo da rendere visibili quelle strutture anatomiche ai raggi X. È fondamentale che l'agente di contrasto non entri negli spazi intracranici del liquor perché ciò ridurrebbe in modo considerevole la sensibilità del test, obbligando a dover ripetere l'esame e quindi sottoporre il paziente ad una dose ancora più rilevante. Per questo la puntura deve essere eseguita sotto controllo fluoroscopico.

Spesso viene eseguita con la Tomografia Computerizzata (TC) perché dotata di altissima risoluzione che consente di analizzare al meglio le irregolarità e di avere una maggiore accuratezza; la differenza con la sola mielografia è mostrata nella figura 1.



*Figura 1: Confronto tra mielografia (sinistra) e mielografia TC (destra).*

Queste tecniche venivano molto utilizzate prima della diffusione della Risonanza Magnetica e attualmente solo quando non è possibile ricavare le informazioni con le altre tecniche. Questo perché, nonostante sia un esame sicuro e non troppo invasivo, utilizza i raggi X, quindi delle radiazioni ionizzanti, e un agente di contrasto, a cui il paziente potrebbe essere allergico o che potrebbe interferire con i farmaci assunti; inoltre possono insorgere complicazioni sia durante che dopo la procedura, come contusioni, ematomi, o vomito. Oltre agli eventuali danni recati al paziente, la mielografia TC non riesce a offrire un'immagine intera di tutta la regione cervico-toracica, quindi di tutto il plesso brachiale, e nell'immagine è difficile distinguere i tessuti adiacenti alla lesione e riconoscere quelli molli. Quindi da questa è possibile ricavare informazioni utili solo riguardo lesioni prossimali al forame intervertebrale, ma anche ciò è ostacolato dalla difficoltà nel visualizzare le radici nervose.

La mielografia TC per essere significativa deve essere svolta non prima di 3-4 settimane dal trauma. Anni fa era considerata la tecnica gold standard non solo per visualizzare le strutture ossee, ma anche per rilevare e localizzare la patologia, soprattutto in caso di avulsioni, sulla base della presenza dello pseudomeningocele o dell'assenza di radici (figura 2); confrontata però con le tecniche di imaging più moderne presenta una risoluzione e accuratezza piuttosto bassa.



*Figura 2: Tomografia assiale: Radici nervose pre-gangliari ventrali e dorsali normali (sinistra) e con pseudomeningocele indicato dalla freccia ed avulsione indicata dagli asterischi (destra).*

### **2.3 Risonanza Magnetica**

La Risonanza Magnetica, detta anche neurografia, è una tecnica che sfrutta grandi bobine in grado di generare campi magnetici consentendo di ottenere immagini in tre dimensioni delle strutture anatomiche del paziente. È una tecnologia che si è diffusa alla fine del millennio scorso, ma che offre notevoli vantaggi rispetto alla radiografia: permette un maggiore contrasto tra le strutture nervose ed i tessuti adiacenti, permette di vedere il plesso brachiale nella sua interezza, è riproducibile, non è radioattiva o invasiva (a meno che non si usi un mezzo di contrasto per aumentare la definizione). Per questo è un esame molto utile per categorizzare la lesione determinandone la posizione e la gravità, dato che, in più rispetto alla mielografia e mielografia TC, in esso è possibile vedere la parte distale del plesso e gli pseudomeningoceli, che a causa di cicatrici non si erano riempiti dell'agente di contrasto. Quindi con la neurografia si avrà una diagnosi più completa e sarà più facile studiare anche le lesioni post-gangliari situate nelle zone sopra e sotto la clavicola. Anche se, questa tecnica, sarà influenzata da artefatti dovuti o a movimenti del paziente o a spostamenti interni a causa della respirazione o del flusso del liquido cerebrospinale (artefatto non presente nelle tecniche illustrate in precedenza).

L'uso della Risonanza Magnetica è però limitato poiché è costosa, necessita di tempo per l'esecuzione, non è disponibile in tutti gli ospedali e mai al letto del paziente, ma

soprattutto non può essere svolta su pazienti claustrofobici o con pacemaker o altri impianti metallici. Nonostante questo, al momento è la tecnica prediletta quando si sospetta una lesione del plesso brachiale poiché consente di visualizzare nitidamente le radici pre-gangliari, l'interno del canale spinale e dei forami intervertebrali, anche se non è sempre in grado di riconoscere piccole lesioni.

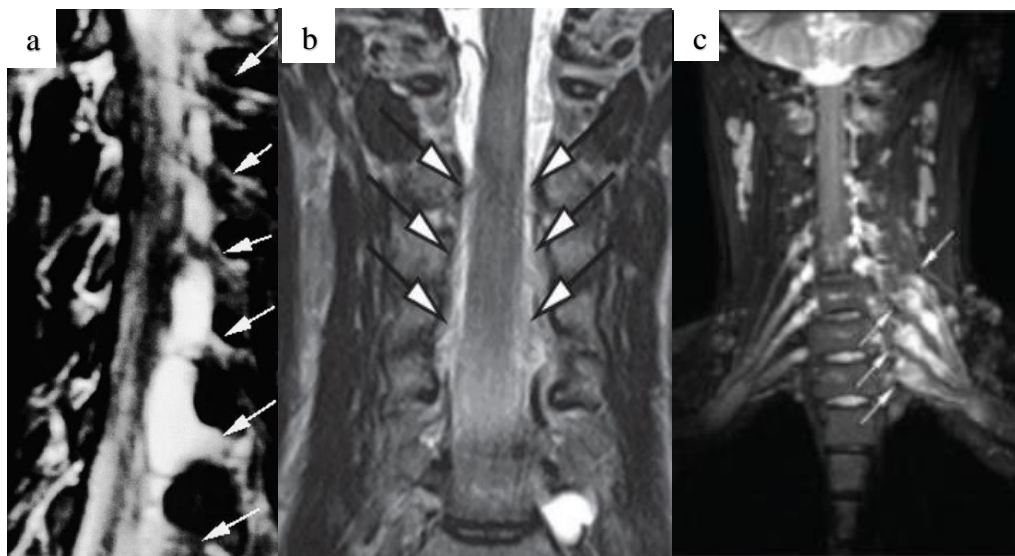
La diagnosi della BPI con la Risonanza Magnetica non si basa solamente sulla presenza dello pseudomeningocele, piuttosto sull'analisi diretta dei nervi spinali, che verranno poi confrontati con quelli intatti controlaterali. Infatti, si riconoscerà la lesione pre-gangliare soprattutto per l'assenza della radice del nervo a livello del forame d'uscita o per la mancanza di continuità nervosa, che causerà un orientamento della radice più orizzontale verso il forame; altri segni di lesione pre-gangliare sono: deformazioni delle radici, spostamenti del midollo, emorragie o cicatrici all'interno del canale spinale o denervazioni di certi muscoli. Si diagnosticherà invece una lesione post-gangliare in presenza di una rottura intraplesso o di un neuroma (ovvero un aumento di volume del nervo lesionato).

La Risonanza Magnetica è una tecnica in rinnovamento continuo: inizialmente richiedeva anche 25-30 minuti per acquisire l'immagine, aveva una sensibilità e specificità piuttosto basse ed un'accuratezza minore della mielografia TC per la diagnosi delle avulsioni ed era vantaggiosa solo per valutare le lesioni distali. Adesso, grazie a nuovi macchinari, che permettono di generare campi magnetici più elevati, nuovi algoritmi di imaging e nuove tecniche e sequenze<sup>3</sup>, si ha una risoluzione migliore, un'accuratezza nettamente superiore anche per la diagnosi di avulsioni ed è richiesto un minor tempo di esecuzione, riducendo gli errori da artefatti per movimento del paziente. In ogni caso, come tutte le altre tecniche di imaging, deve essere affiancata da esami clinici e neurofisiologici, dato che l'accuratezza è molto influenzata dalla posizione della lesione: non sempre si è in grado di individuarla e riconoscerla se si trova in una zona nascosta dal percorso molto spigoloso e complesso del plesso, o perché oscurata dallo pseudomeningocele.

---

<sup>3</sup> Successioni particolari degli impulsi fornite che consentono di ottenere specifiche immagini di Risonanza Magnetica

Tra gli aspetti analizzati negli studi svolti nel corso degli anni è sicuramente rilevante esaminare come varia la qualità dell'immagine usando magneti a potenze diverse: con apparecchiature a 3 Tesla, piuttosto che a 1T (usate inizialmente), si avrà una risoluzione migliore, tempi di esecuzione minori e sarà possibile osservare meglio gli organi ed i tessuti molli. Infatti, l'accuratezza della diagnosi svolta con magneti a 1 T, nonostante fossero comunque immagini ottenute con le sequenze Spin Echo<sup>4</sup> (SE), era la stessa della mielografia TC. Questo perché la presenza di aria, le interfacce tra tessuto e aria o la difficoltà di distinguere i nervi da alcuni tessuti molli o muscolari rendevano l'immagine di qualità minore. Perciò, i magneti usati quotidianamente sono a 1,5 T o 3 T che, sviluppando campi magnetici più elevati, garantiscono un potere diagnostico migliore. In particolare, i magneti a 3 T consentono un maggiore rapporto segnale-rumore e una maggiore risoluzione, tanto che è possibile visualizzare in modo nitido il canale radicolare e ciò permette di valutare più dettagliatamente le lesioni, anche quelle post-gangliari, rispetto agli altri tipi di esami. Questa apparecchiatura però è ovviamente più costosa, quindi non sempre disponibile.



*Figura 3: a) Risonanza Magnetica coronale obliqua a 1 T pesata in T2. b) RM coronale a 1,5 T pesata in T2. c) RM coronale a 3T.*

Inoltre, dato che con la Risonanza Magnetica tradizionale non si ottenevano rappresentazioni del plesso adatte per la diagnosi, sono state testate diverse tecniche e

---

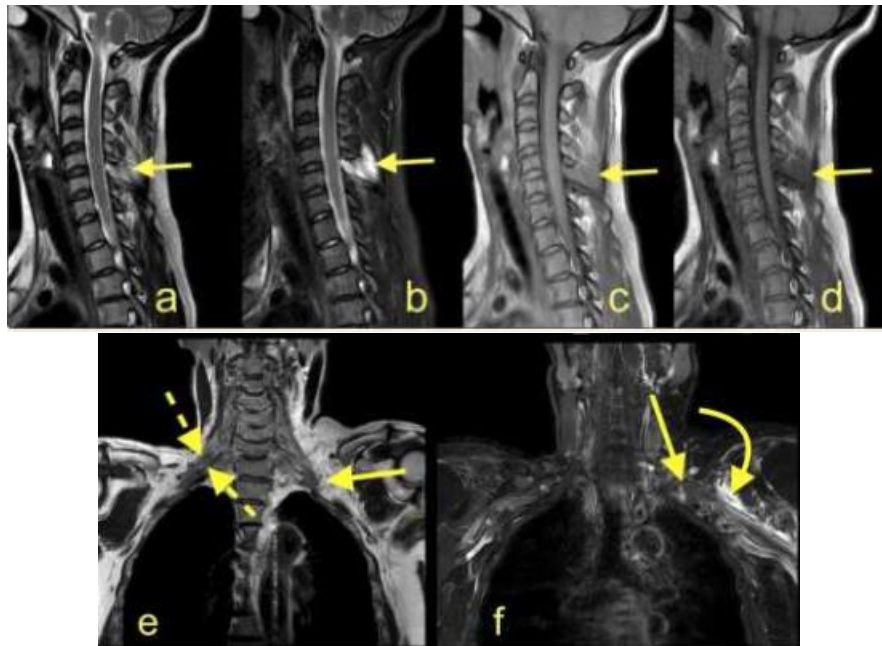
<sup>4</sup> Le sequenze Spin Echo evidenziano le radici, il midollo spinale, i contrasti e le eventuali patologie. Alcune di queste sono la RM pesata in T1, in cui risaltano i tessuti molli e quello adiposo, o T2, in cui emergono particolarmente i liquidi.



sequenze. Per prima cosa, si è visto che per analizzare al meglio il danno, la tecnica più affidabile era quella a fette sovrapposte coronali-oblique parallele al forame; inizialmente, per avere un rapporto segnale/rumore e contrasto/rumore accettabile e uniforme, le fette dovevano essere poche e moderatamente spesse e questo portava ad avere un contrasto tra i tessuti minore, con conseguente minore risoluzione e più artefatti (fornendo la stessa accuratezza della mielografia TC). Invece adesso, con la Risonanza Magnetica, è possibile acquisire fette più sottili che saranno poi ricostruite sui tre piani; ciò è possibile grazie all'uso di magneti a 1,5 T o 3 T e delle tecniche di neurografia pesata in diffusione (DWI) o con tensore di diffusione (DTI). Usando questi tipi di sequenza viene enfatizzato il contrasto tra le strutture nervose ed i tessuti circostanti; quindi, è più semplice esaminare le proprietà sia morfologiche che patologiche delle parti anatomiche oggetto di studio, garantendo comunque un elevato rapporto segnale-rumore. Alcuni studi hanno però dimostrato che queste sequenze generano immagini con ottima qualità dei gangli e delle radici, ma non sono troppo affidabili per l'analisi di aree più distali; tali sequenze saranno quindi un supplemento ai protocolli testati, approvati e impiegati precedentemente.

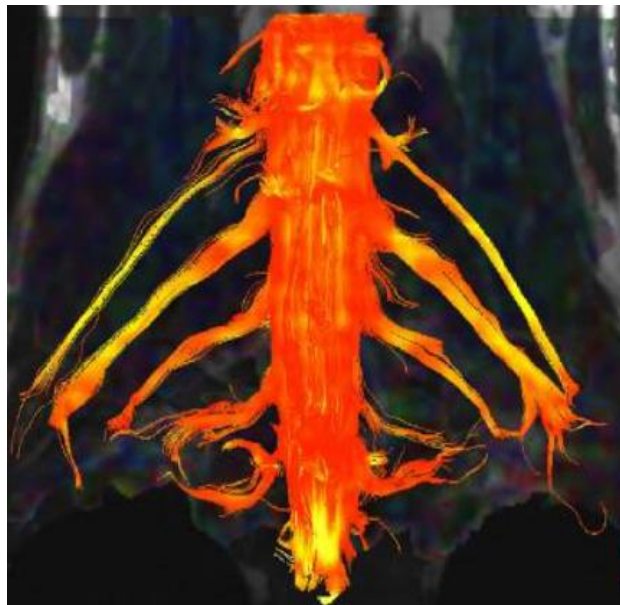
Una tecnica sviluppata che ha permesso di ridurre il tempo dell'esame coinvolge l'uso di sequenze Turbo Spin Echo (TSE, o Fast Spin Echo) pesate in T1, T2 o in densità protonica, senza compromettere la qualità dell'immagine.

Oltre quelle elencate in precedenza, altre sequenze testate promettenti sono: la sequenza pesata in diffusione con soppressione dello sfondo (DWIBS) poiché in questa si vedono appena i vasi sanguigni e le diramazioni non del plesso brachiale; la sequenza STIR (Short Time Inversion Recovery) che annulla il segnale del tessuto adiposo; la sequenza Balanced-FFE (Fast Field Echo) che ha un elevato rapporto segnale-rumore, minor tempo di esecuzione, meno artefatti e un buon contrasto, soprattutto del liquido cerebrospinale con il fondo.



*Figura 4: Risonanza Magnetica coronale a 1,5 T con: a) sequenza TSE pesata in T2, b) sequenza STIR, c) sequenza TSE pesata in densità protonica, d) sequenza TSE pesata in T1; con le frecce sono indicate le lesioni.*

Infine, una tecnica degna di menzione, è la trattografia con tensore di diffusione che mette in risalto con colori vivaci le fibre di sostanza bianca.



*Figura 5: Risonanza Magnetica coronale a 3T con trattografia con tensore di diffusione.*

Queste innovazioni consentono di analizzare in modo attendibile ed accurato la lesione, anche poco dopo il trauma, ma presentando ognuna dei vantaggi diversi, in base al paziente ed al tipo di lesione sospettata, sarà più indicata una tecnica piuttosto che l'altra; per esempio, per le avulsioni sarà più idonea la sequenza FFE, mentre per le lesioni post-gangliari la DWIBS. Sono quindi tecniche complementari (per questo è spesso consigliata una combinazione di queste), che hanno permesso di decretare la Risonanza Magnetica come test gold standard, soprattutto per la diagnosi dell'avulsione del plesso brachiale.

## **2.4 Ultrasuoni**

L'ecografia ad ultrasuoni è un'altra tecnica di imaging utile per la diagnosi perché garantisce un'alta risoluzione dei tessuti molli e consente di visualizzare direttamente sia le radici dei nervi che tutto il percorso delle componenti del plesso. Infatti, guidati da certi punti di riferimento anatomici, vengono identificati i forami vertebrali e di conseguenza le radici e i nervi in tutta la loro lunghezza. Così, eseguendo una scansione di tutto il plesso (solitamente dal punto di vista longitudinale), si individuano: il punto dove si interrompe (od è più sottile se la lesione è solo parziale) la continuità nervosa, se a livello foraminale (i forami intervertebrali appaiono "svuotate" in caso di avulsione) o post-gangliare, i monconi ispessiti del nervo, eventuali pseudomeningoceli privi di eco, cicatrici e neuromi nei tessuti molli circostanti. A causa però della difficoltà di visualizzare le zone nascoste dalla clavicola o dalle costole o la zona intraspinale, soprattutto della radice T1 in soggetti con caratteristiche particolari, tale tecnica non è sempre in grado di descrivere accuratamente certi tipi di lesione. Generalmente, è stato notato che l'ecografia è più affidabile nel valutare le lesioni post-gangliari, identificate dallo spazio tra i due monconi (distale e prossimale), ma se quello più prossimale è corto, spesso si ritrae nel forame intervertebrale, formando talvolta neuromi, e la lesione può essere confusa per un'avulsione. Il fatto di individuare il moncone distale è molto vantaggioso per la riparazione del nervo durante l'intervento.

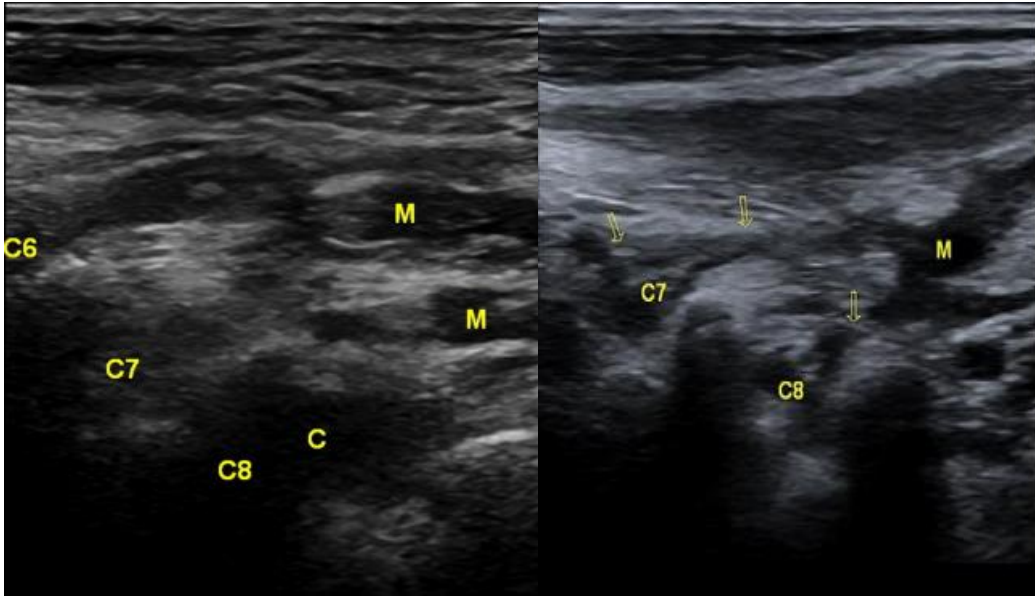


Figura 6 (sinistra): Ecografia longitudinale 2D con lesioni post-gangliare indicate dalle frecce ed edema (M).

Figura 7 (destra): Ecografia longitudinale 2D con avulsione C6-C8 e conseguente pseudomeningocele (C) e monconi distali ispessiti (M).

È un esame svolto dopo circa 6-7 settimane, ancora considerato supplementare alla Risonanza Magnetica, ma utile soprattutto se il paziente ha impianti metallici o se presenta lesioni post-gangliari; inoltre, rispetto alla RM è molto meno costosa, richiede un minor tempo di esecuzione e può essere svolta anche al letto del paziente. A loro contro, gli ultrasuoni hanno che i nervi danneggiati possono risultare sfocati od oscurati, poiché le emorragie e gli edemi provocano artefatti, e che l'accuratezza dipende dall'esperienza e dalla conoscenza del radiologo che sta eseguendo la visita.

L'accuratezza e l'affidabilità aumentano usando ultrasuoni ad altissima frequenza (70 MHz, detti UHFUS) perché con questi la risoluzione è nettamente migliore, così si è in grado di analizzare strutture molto piccole; diminuisce però la capacità di penetrazione nei tessuti e quindi di visualizzare le strutture più profonde. Si prevede che questa tecnologia si diffonderà sempre di più essendo non invasiva, in tempo reale (quindi può instradare anche il chirurgo durante l'intervento), molto meno costosa della Risonanza Magnetica e in certi casi anche in grado di acquisire informazioni riguardo lesioni complesse che la RM non era stata capace di assimilare.

## CAPITOLO III

### 3.1 Elettrodiagnostica

I test elettrodiagnostici (EDX) sono esami svolti sia prima, che durante, ma anche dopo l'intervento, anche se è da considerare che i dati sono da interpretare in modo diverso in relazione al tempo trascorso dall'incidente. Valutano l'attività elettrica dei nervi e dei muscoli, consentendo di ricavare informazioni utili come: la quantità di nervi lesionati, il punto e la gravità del danno di ogni elemento, quali nervi possono essere usati come donatori per l'intervento e quanto recupero si è ottenuto. Infatti, questi test acquisiscono molta importanza nel follow-up (in genere svolti ogni 6-8 settimane) poiché valutano gli eventuali sviluppi, miglioramenti od ulteriori peggioramenti.

Sono studi svolti in parallelo agli esami di imaging, dato che uno conferma e arricchisce la diagnosi dell'altro; lo conferma uno studio (O'Shea et al., 2022) che ha dimostrato che un'avulsione sarà sempre scoperta se si analizza il plesso sia con esami elettrodiagnostici che con la Risonanza Magnetica: ognuno singolarmente ha una specificità non troppo elevata, ma insieme del 100%.

I test più utilizzati e utili in questa circostanza sono gli studi della conduzione nervosa (NCS) e l'elettromiografia (EGM). Entrambi non sono attendibili prima di qualche settimana dal trauma, ovvero lo diventano solo dopo che è avvenuta la degenerazione walleriana (2-3 giorni dopo l'incidente) e il moncone distale non è più capace di condurre l'impulso nervoso; spesso quindi si interviene chirurgicamente prima di aver svolto questi esami. Un'altra cosa da tenere in considerazione è che l'attendibilità dell'EDX può non essere strettamente collegata all'esame in sé, bensì all'operatore.

### 3.2 Elettroencefalografia

Gli studi della conduzione nervosa, detti anche di Elettroencefalografia (ENG), utilizzano degli elettrodi posizionati sulla cute. Tramite questi vengono inviati stimoli elettrici per depolarizzare i nervi e in base a come questi vengono trasmessi, gli elettrodi rileveranno un certo potenziale di risposta. Infatti, conoscendo i percorsi di ogni nervo, sensoriale o

muscolare, e confrontando i risultati con il controlaterale, dalla stimolazione di un certo punto sulla superficie cutanea si ottengono dati fondamentali, anche riguardo a lesioni più prossimali e alle radici.

Comprendono test sui nervi motori, che mostrano blocchi di conduzione in caso di lesioni incomplete, di entità maggiore in base alla quantità di assoni danneggiati e degenerati (soprattutto a livello distale), e che valutano la possibilità di recupero (valore prognostico). Questo tipo di esame è invece meno utile se il muscolo è completamente denervato.

Le procedure diagnostiche includono anche test sui nervi sensoriali efficaci per localizzare e determinare la gravità della lesione. È stato visto infatti che: in caso di avulsione, le ampiezze dei segnali sensoriali rimangono inalterate (a meno che il ganglio della radice dorsale non sia intraspinale); mentre, in caso di lesione post-gangliare si riduce l'ampiezza. L'esito è più complicato in caso di lesione frammentata poiché l'ampiezza del segnale non consente di escludere completamente anche la presenza di una componente pre o post gangliare.

Gli studi della conduzione nervosa forniscono importanti informazioni anche riguardo la gravità della lesione a livello assonale: se questa è meno grave si presenta una demielinizzazione che porta solitamente ad un rallentamento della conduzione, quindi non a perdite sensoriali e muscolari. Una lesione più grave comporta un blocco nella conduzione, talvolta anch'esso provocato da demielinizzazione, con conseguente atrofia muscolare e perdita di sensibilità perché l'impulso non arriva agli organi terminali.

La lesione dovuta a demielinizzazione si riconosce perché studiando il potenziale d'azione del nervo muscolare composto (CMAP), l'ampiezza rilevata stimolando a livello distale dalla lesione è maggiore di quella acquisita con stimolazione prossimale. Perciò, per localizzare la lesione si stimola avvicinandoci in modo progressivo con l'elettrodo di stimolazione alle zone più prossimali finché la rottura non si troverà tra gli elettrodi di stimolazione e registrazione, facendo diminuire l'ampiezza.

Al contrario, le lesioni per rottura assonale, non dovute alla demielinizzazione, si riconoscono indipendentemente dal sito della stimolazione, perché sia che la rottura sia all'origine che sull'assone stesso, il moncone non propagherà comunque il segnale; di conseguenza la paralisi sarà sempre distale rispetto all'assone discontinuo. Maggiore è il numero di fibre interrotte, minore sarà l'ampiezza del potenziale d'azione del nervo sensitivo (SNAP) e del muscolare (CMAP) rispetto ai valori controlaterali e alle misure

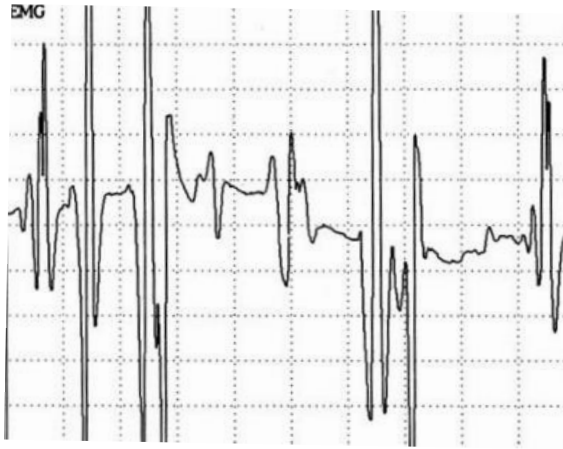
normali per l'età del paziente. Così, si risale al livello della lesione: sono noti i punti innervati dalle fibre muscolari o sensitive che partono dall'unità del plesso da analizzare, ovvero i muscoli e le aree cutanee che fanno parte rispettivamente del dominio muscolare o sensoriale di quel particolare elemento. Confrontando le ampiezze degli SNAP e CMAP dei domini interessati si intuisce quale sia il livello dell'interruzione. Riguardo ciò, è stato osservato che i CMAP sono meno sensibili alla perdita di assoni, ma più utili per quantificare l'entità del danno; mentre gli SNAP iniziano ad assottigliarsi già con un numero limitato di rotture nervose, perciò, anche se la denervazione non è completa, il loro segnale è nullo. È un esame comunque fondamentale perché in grado di individuare e distinguere se lesioni anche meno importanti sono a livello pre o post-gangliare; in più, è l'unico in grado di valutare l'importanza della perdita sensoriale e propriocettiva. Invece, esami sulla velocità di conduzione motoria (MNCV) e sensitiva dei nervi (SNCV) non sempre sono svolti, perché spesso irrilevanti: questi registrano solo la velocità di conduzione delle fibre più veloci, che non è detto siano quelle lesionate tra tutte quelle che innervano la zona considerata.

### **3.2 Elettromiografia**

L'Elettromiografia (EMG) è un test che valuta l'attività muscolare inserendo un ago all'interno del muscolo. È un esame sempre svolto perché aiuta a: classificare e localizzare la lesione dei nervi motori e la sua estensione, valutare la funzionalità motoria rimasta ed individuare i potenziali nervi donatori. L'EMG si compone della somma dei potenziali d'azione delle singole unità motorie (MUAP) e anche in questo caso sono note le componenti del plesso valutate in ogni MUAP, rendendo in questo modo l'esame utile a scovare il livello della lesione. Questo esame si fonda sul riconoscimento dell'attività muscolare anomala a riposo e volontaria. Tuttavia, quest'ultima è ostacolata dall'atrofia muscolare che si verifica dopo l'incidente e che non consente al paziente di attivare volontariamente certi muscoli.

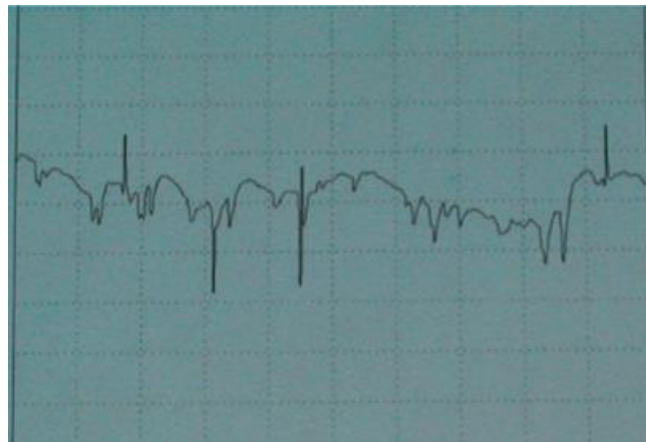
Normalmente la forma d'onda di un'unità motoria intatta a riposo è nulla, mentre quella di un'unità attiva è o bifasica o trifasica ed ha durata di 5-15 millisecondi (figura 8); negli

altri casi si avranno onde polifasiche diverse in base al tipo e grado di denervazione muscolare.



*Figura 8: Unità motoria normale trifasica nell'EMG.*

Difatti, in caso di lesione per perdita assonale si presentano onde acute positive e potenziali di fibrillazione a riposo (fig. 9) e cadute di potenziale nell'attività volontaria nella corrispondente MUAP.



*Figura 9: Onde acute positive e potenziali di fibrillazione in caso di lesione assonale.*

Ma, dato che ogni fibra muscolare è vitalizzata da tantissimi nervi, se la quantità di quelli interrotti non è significativa, la caduta di potenziale non è rilevante; al contrario, anche con danni meno gravi, si osservano i potenziali di fibrillazione che si presenteranno dopo circa 3 settimane e che saranno quindi utili ad identificare e localizzare l'anomalia. Invece, quando presente, la caduta di potenziale è apprezzabile da subito e, anche se inizialmente più sensibile, ha circa la stessa dipendenza del CMAP dalla gravità della



lesione quantificando gli assoni motori persi. Questi due segnali sono entrambi nulli quando il muscolo è paralizzato, ovvero con una lesione assonale completa o con l'avulsione; difatti in entrambi i casi il paziente non è in grado di svolgere azioni volontarie. La diversità tra le due, lesione assonale o avulsione, si riconosce dall'attività spontanea: in presenza di avulsione non si assiste ad anomalie, poiché gli assoni sono comunque intatti.

Gli esami Elettrodiagnostici hanno di contro che spesso individuano erroneamente il sito della lesione: spesso lo localizzano più distale di quanto esso sia, forse a causa di un maggior recupero a livello prossimale o forse perché un muscolo è innervato da più radici e nervi. Quindi è consigliato svolgere test su più zone per escludere progressivamente delle diagnosi errate. Per esempio, se è presente un'anomalia isolata solo su CMAP significa che la lesione non si trova dove fibre sensoriali e motorie sono adiacenti.

Come detto in precedenza, questi test guadagnano valore nelle visite di controllo dei mesi successivi: in particolare l'Elettromiografia è in grado di rilevare eventuali nervi che possono essere usati come donatori nell'intervento o capaci di reinnersarsi spontaneamente. Infatti, le fibre muscolari denervate, prima di degenerare completamente, sopravvivono per circa 18-24 mesi e queste possono essere reinervate o dalle fibre più prossimali (rigenerazione prossimo distale) o per germinazione collaterale delle fibre rimaste intatte. La seconda procedura è possibile solo se la lesione non è completa; la prima solo se non sono state danneggiate le strutture di supporto del nervo, senza le quali l'assone non può più avanzare, e se la distanza dal moncone non è troppo elevata. Ovviamente la muscolatura prossimale è più probabile che venga reinervata e che ciò avvenga più velocemente; invece, le fibre denervate troppo distali degenerano prima che le raggiungano quelle funzionanti. Sulla base di ciò, si fonda la prognosi e la pianificazione dell'intervento. A differenza delle fibre motorie, quelle sensoriali non degenerano e possono quindi essere reinervate anche dopo più di due anni. La rigenerazione prossimo distale si riconosce nell'EGM da potenziali di bassa ampiezza e breve durata (<5 ms) che si presentano dopo 3-4 mesi in base alla lunghezza del nervo leso.

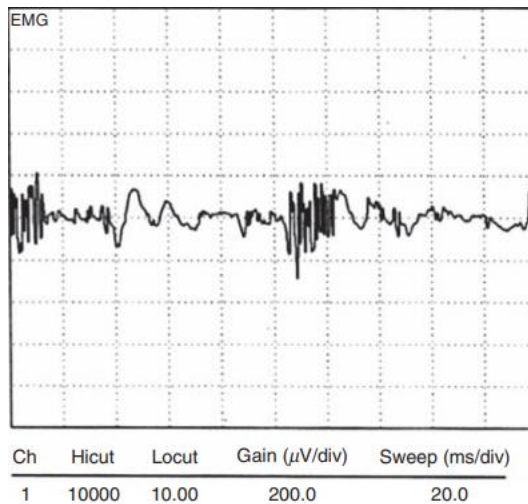


Figura 10: potenziale di un'unità motoria reinnervata per rigenerazione prossimo distale.

Invece, la germinazione collaterale si distingue con potenziali polifasici di lunga durata (>15 ms) più frequenti e apprezzabili in alcuni casi già dopo 1-2 mesi.

Nel momento in cui si verifica la reinnervazione, nell'EGM dell'attività spontanea non si hanno più potenziali di fibrillazione e nella VCM l'indebolimento del segnale non sarà più così evidente.

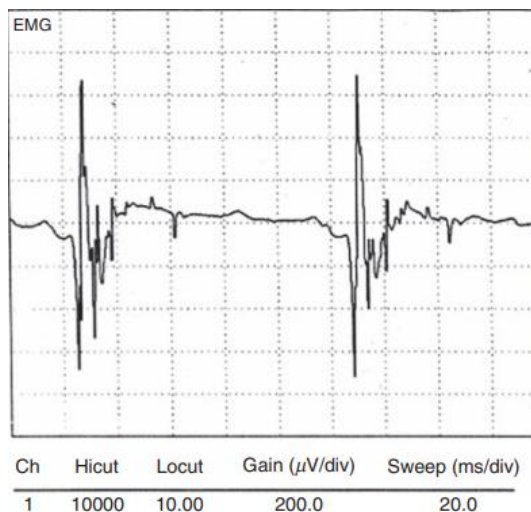


Figura 11: potenziale di un'unità motoria reinnervata per germinazione collaterale.

### 3.4 Potenziale evocato

Altri esami degni di menzione utilizzano i potenziali evocati (PE) che, tramite elettrodi di superficie, registrano la risposta elettrica del sistema nervoso a stimoli visivi,

somatosensoriali, acustici o motori. Gli elettrodi sono posizionati in punti specifici, diversi in base al tipo di stimolo. Si tratta di test non dolorosi per il paziente, anche per questo ripetibili. I valori trovati sono confrontati con il controlaterale e con standard relazionati alla distanza tra elettrodo di stimolazione e registrazione, in modo che siano indipendenti dalle caratteristiche antropometriche del soggetto esaminato.

I Potenziali Evocati SomatoSensoriali (PESS) hanno fondamentale importanza durante l'operazione perché confermano eventualmente la diagnosi, sulla base dell'analisi della conduzione dello stimolo sensitivo sulla via sensoriale afferente, centrale e periferica.

I Potenziali Evocati Motori (PEM) si avvalgono invece di stimoli magnetici e valutano la trasmissione del sistema nervoso motorio fondandosi soprattutto sull'ampiezza del potenziale evocato e sul tempo di conduzione: tempi di latenza tra stimolo e potenziale evocato si manifestano in caso di patologie. Hanno medesimi scopi dei potenziali d'azione del nervo muscolare composto e, nonostante sfruttino due tipi di stimolo diverso (uno elettrico, l'altro magnetico), registrano risposte molto simili. Sono quindi esami commutabili se l'elettrodo di eccitazione è situato correttamente (ovvero nel punto di Erb): generalmente viene svolto il PEM perché meno doloroso per il paziente e in grado di penetrare maggiormente attraverso le strutture ossee ed i tessuti. Quindi anche se il flusso magnetico si disperde maggiormente di quello elettrico ed è più condizionato da artefatti da movimento, consente una valutazione più precisa di lesioni radicali e prossimali, perché meno dipendente dalle peculiarità anatomiche del singolo paziente. Ovviamente, in caso di soggetti con impianti metallici, sarà obbligatorio l'utilizzo di un impulso elettrico.

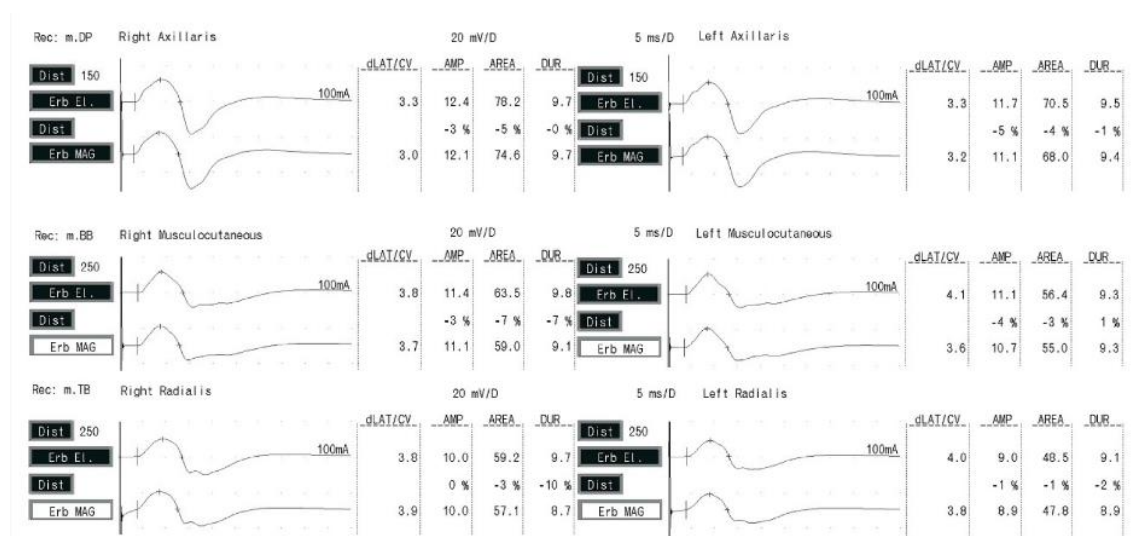


Figura 12: Tracce CMAP (superiori) e MEP (inferiori) stimolando nel punto di Erb.



## CAPITOLO IV

### 4.1 Intervento e terapie in caso di avulsione

L'avulsione, come ripetuto più volte, è la lesione che comporta i danni peggiori all'arto, perché quasi sempre porta ad una paralisi irreversibile. Non sono sufficienti la riabilitazione per mantenere attive le articolazioni e i muscoli e la cura farmacologica per il dolore: la maggior parte delle volte si deve intervenire chirurgicamente. L'intervento chirurgico prevede trapianti, trasferimenti (o neurotizzazione) o innesti di nervi, e talvolta anche di muscoli. Meno tempo trascorre dall'incidente e più è seguito da esercizi mirati, più l'operazione porta a miglioramenti funzionali. Tuttavia, a causa della lentezza della crescita assonale, i risultati si osservano o dopo molto tempo o, in molti casi, mai; questo perché i muscoli spesso atrofizzano prima che siano raggiunti dai nervi impiantati funzionanti. Il tipo di intervento è deciso sulla base delle informazioni ricavate dalla diagnosi; questa ha rilevato la distanza tra l'avulsione e il muscolo da reinnervare, le fibre rimaste intatte e quelle utilizzabili per il trasferimento. Negli anni sono state analizzate sia le operazioni possibili, cercando di individuare quella più efficace, sia i trattamenti utili per migliorare il recupero e ridurre l'atrofia e il dolore neuropatico. Questi trattamenti si servono di sostanze chimiche, naturali o biologiche, che favoriscono la riorganizzazione funzionale interemisferica cerebrale, lavorando sulla plasticità neurale. In questo modo, inibendo o favorendo dei meccanismi biologici, sono in grado di far sopravvivere per più tempo possibile i motoneuroni distali, stimolare la germinazione e la rimielinizzazione assonale; tutto ciò promuove il ripristino funzionale e la rigenerazione nervosa.

Dopo numerosi studi (Xu et al., 2020) è stato appurato che l'operazione più sicura ed efficace per intervenire sull'avulsione globale (lesione di tutte le radici, da C5 a T1) del plesso brachiale è il trasferimento del nervo controlaterale da C7 a C7; così, utilizzando C7 come nervo donatore, non viene compromessa particolarmente la funzione dell'arto offerente. Inoltre, negli anni sono state sperimentate e valutate varie procedure per perfezionare la tecnica: gli scopi erano una minore invasività e ridurre la distanza di rigenerazione, in modo da favorire un recupero più tempestivo.

## 4.2 Plasticità cerebrale prima e dopo la lesione

Fondamentale per determinare l'intervento chirurgico migliore, è stato analizzare la riorganizzazione dell'architettura funzionale cerebrale dopo l'avulsione completa. Uno studio (Liu et al., 2013) ha confrontato le immagini di soggetti sani e lesi di Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) a riposo<sup>5</sup>, in modo da poter analizzare l'attività neuronale spontanea e come questa è sincronizzata tra i due emisferi. Come si vede nella figura 13, dopo la lesione le due aree motorie primarie sono più desincronizzate rispetto ai soggetti sani e ciò rispecchia una ridotta connessione funzionale interemisferica, ovvero minore efficienza del trasferimento delle informazioni e collaborazione tra i due emisferi. Al contrario, la connettività intra-emisferica tra le aree motorie primarie e quelle supplementari rimane al più inalterata. In particolare, le aree motorie supplementari non subiscono modifiche, ma ciò può essere dovuto al fatto che nella loro mappa somatotopica si sovrappongono nello stesso punto le rappresentazioni di diverse aree corporee. Per questo un'attività nelle zone corrispondenti alla parte lesionata, non è obbligatoriamente legata alla lesione.

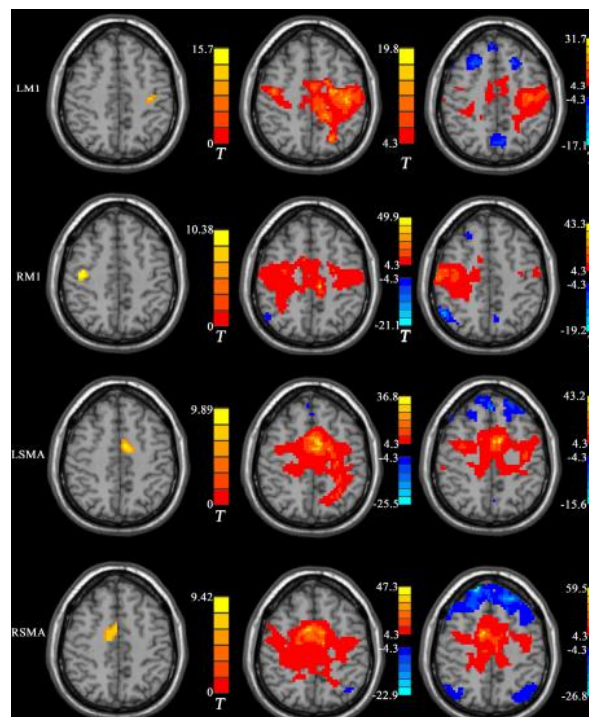


Figura 13: fMRI che mostra la diversa connettività intra ed inter-emisferica nei soggetti sani (centro) e lesi (destra). A sinistra sono mostrate le regioni di interesse analizzate in ogni test.

<sup>5</sup> Resting-state functional Magnetic Resonance Image: è una tecnica usata spesso per analizzare le reti cerebrali in stato di riposo basandosi sul segnale BOLD. Essendo correlato all'ossigenazione del flusso sanguigno del cervello, fornisce informazioni riguardo all'attività cerebrale, e di conseguenza ai disturbi neurologici. In questo studio, l'analisi è ancora più precisa perché si è analizzato singolarmente il segnale proveniente da una certa regione di interesse.

Un'altra importante osservazione riguarda i pazienti amputati: in essi le zone della corteccia motoria che controllavano i movimenti del braccio e della mano vengono conservate.

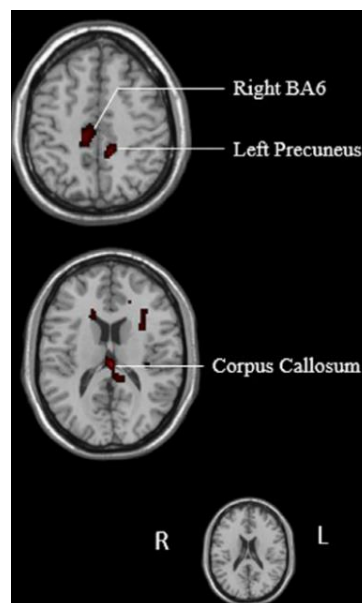
Per quanto riguarda invece la corteccia somato-sensoriale è stato visto che le aree che rappresentano la mano non sono più ben ordinate, bensì frammentate. Queste sono state esaminate anche per indagare come sono implicate nella sensazione del dolore. È stato interessante constatare che in esso sono coinvolte anche le vie del sistema limbico,<sup>36</sup> in particolare si attivano l'ippocampo e la corteccia entorinale. Quindi il dolore è dovuto ad una combinazione di plasticità sensoriale e cognitiva. Infatti, la funzione emotiva, cognitiva e della memoria sono responsabili, con le zone somato-sensoriali, della modulazione selettiva delle informazioni nocicettive, portando ad una minore sensibilità negli arti lesionati e maggiore in quelli sani. E soprattutto, solo a queste funzioni è imputabile il dolore neuropatico in assenza di stimoli: l'attività sensoriale spontanea a riposo è nulla. È per questo che molte delle strategie antidolorifiche tradizionali non sono proficue, dato che agiscono principalmente sui percorsi sottocorticali e sulle regioni della corteccia somatosensoriale, ma grazie a questa scoperta si possono implementare nuovi metodi per alleviare il dolore.

### **4.3 Plasticità cerebrale prima e dopo l'intervento chirurgico**

Dopo il trasferimento della radice C7 controlaterale intatta, soprattutto nei primi mesi dopo l'intervento, si osserva un rimodellamento cerebrale. Questo comporta un diverso controllo dei meccanismi molecolari e una riorganizzazione funzionale soprattutto delle aree corticali, ma anche a livello sottocorticale. Numerosi studi hanno analizzato le aree e le reti neurali coinvolte nel movimento sia poco dopo l'operazione che a lungo termine, relazionandole ad un eventuale recupero motorio. L'interesse per queste indagini è stato alimentato osservando che: nei primi periodi dopo l'intervento, la flessione del gomito e delle dita della mano dell'arto paralizzato sono indotte solo svolgendo particolari gesti dell'arto sano; ovvero quelli comandati dalla radice C7, per esempio l'adduzione della spalla. Mentre dopo anni (circa 4/5), alcuni pazienti sono in grado di flettere il gomito e/o le dita indipendentemente dal movimento associato controlaterale. Generalmente è

difficile assistere a miglioramenti nel primo anno dopo l'operazione e l'entità della ripresa dipende da caso a caso, anche se è quasi impossibile che alcuni gesti vengano riacquisiti. Una valutazione PET<sup>6</sup> (Ma et al., 2018) ha mostrato che i progressi motori erano correlati sia all'attivazione della corteccia motoria primaria, ma anche del corpo calloso, della corteccia premotoria e del precuneo. In particolare, il corpo calloso svolge il fondamentale ruolo di connettere le zone corticali dei due emisferi: facendo sì che si attivino le cortecce motorie bilaterali (e non solo la corteccia controlaterale); pertanto, una volta mandato il comando al braccio sano, lo segue il movimento dell'arto lesa. Invece, la corteccia premotoria e il precuneo svolgono i ruoli rispettivamente di pianificazione ed elaborazione dei gesti e di coordinazione di compiti bimanuali sotto la guida visiva.

È stato inoltre osservato che, se i gesti tornano ad essere indipendenti, nei pazienti operati, rispetto ai soggetti sani, si ha maggiore attivazione delle aree motorie supplementari omolaterali ma che il controllo avviene comunque da parte della corteccia motoria controlaterale.



*Figura 14: Valutazione PET dopo l'operazione di un paziente con braccio destro lesa. Si osserva l'attivazione del corpo calloso, del precuneo e della corteccia premotoria sinistra*

---

<sup>6</sup> Tomografia ad emissione di positroni, una tecnica di diagnosi che visualizza l'attività cerebrale sfruttando solitamente il metabolismo del glucosio.



Lo stesso fenomeno è stato visualizzato, analizzando le reti neurali tramite immagini di risonanza magnetica ottenute durante lo svolgimento di specifici task (Beaulieu et al., 2006). Nei soggetti sani il movimento unilaterale (nello studio è stata esaminata la flessione del gomito), anche con la sola immaginazione, attiva principalmente l'area motoria primaria controlaterale, mentre quella omolaterale solo parzialmente. Inoltre, per pianificare e facilitare il gesto si azionano le motorie supplementari e le premotorie bilaterali; le prime sono simmetriche nei due emisferi, mentre dalle seconde omolaterali il comando arriva da zone diverse da paziente a paziente. In ogni caso, l'attivazione della parte controlaterale è sempre più intensa, ma durante l'atto vero e proprio si osservano più zone delle aree premotorie e motorie supplementari omolaterali coinvolte, rispetto la sola immaginazione. Per quando riguarda invece la flessione del braccio lesionato e in seguito reinnervato, nei primi follow-up, questa era accompagnata anche da una contrazione involontaria del braccio sano, che può essere dovuta ad un'eccitazione delle fibre discendenti omolaterali che non si incrociano a livello piramidale. Generalmente, il comando di flessione è rappresentato a livello cerebrale da un'attivazione maggiore dell'emisfero omolaterale, rispetto al caso sano, soprattutto dell'area motoria primaria, dato che è questo a comandare la radice C7. Inoltre, è stato interessante notare che il comando dell'atto parte da aree simili tra i pazienti, ma non simmetriche alle zone che controllano la parte intatta. Invece, durante l'immaginazione del movimento, si attivavano le stesse zone interessate prima dell'incidente, in particolare quelle supplementari e premotorie dell'emisfero controlaterale, anche se distinte tra i lesionati. Ciò sottolinea che, nonostante ci sia una nuova organizzazione del comando motorio effettivo su diversi livelli di integrazione, in ambito corticale non ci sarebbero variazioni; ma, a causa della deafferentazione del braccio e le varie connessioni tra gli emisferi, queste aree vengono inibite.

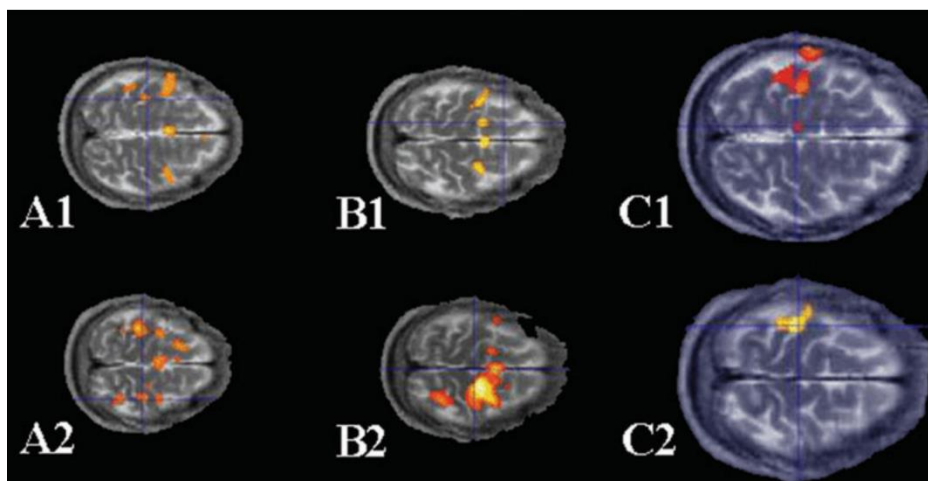


Figura 15: Riga 1: attivazione neuronale per la flessione del braccio sano sinistro.  
 Riga 2: attivazione neuronale per la flessione del braccio lesa e neurotizzato destro.  
 A) flessione vera e propria. B) Immaginazione dell'atto. C) analisi di sottrazione: flessione meno immaginazione. Emisfero destro in alto

Lo studio sottolinea anche una grande differenza di riorganizzazione neuronale a seconda che il braccio lesa fosse o meno quello dominante prima dell'incidente; ovviamente sarà necessaria più pratica per i pazienti che hanno perso l'uso del braccio di cui si servivano maggiormente.

La stessa analisi con la fMRI, svolta dopo almeno 5 anni dall'intervento (Hua et al., 2013), dimostra che il controllo motorio dell'arto neurotizzato si sposta sempre più dall'emisfero omolaterale a quello controlaterale. In più le zone coinvolte sono le stesse dei soggetti sani, anche se più piccole e meno eccitabili. L'attivazione sempre meno bilaterale, si riflette nella capacità del paziente di controllare i gesti riacquisiti del braccio lesa in modo indipendente, e non più dovendoli indurre con movimenti dell'arto sano. Quindi, a lungo termine, il cervello è in grado di riportare il comando a come era in origine, grazie alla sua plasticità.

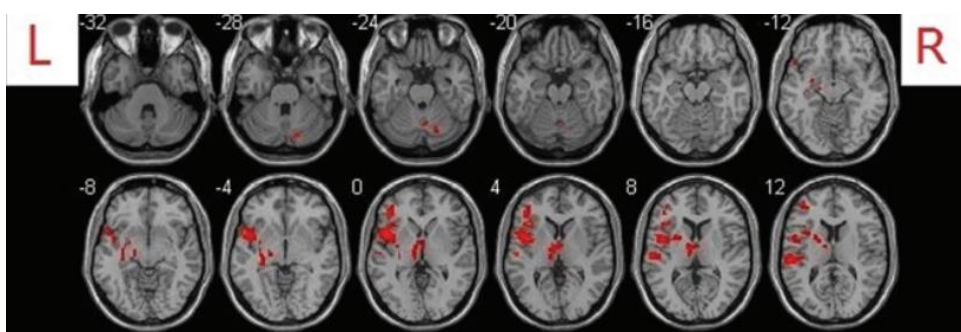


Figura 16: aree cerebrali attivate dopo 5 anni dall'intervento in pazienti con lesione al braccio destro.

Per quanto riguarda il recupero della sensibilità, questo è stato analizzato con test della sensazione e del potenziale d'azione evocato sensoriale (SNAP), affiancati dalla Risonanza Magnetica funzionale durante delle stimolazioni (Cai et al., 2021). I risultati mostrano che la percezione sensoriale dell'arto lesa è collocata nella corteccia somatosensoriale omolaterale, anche a lungo termine, mentre quella controlaterale rimane inibita. E, dato che normalmente la sensazione attiva la corteccia controlaterale, le zone sono sovrapposte parzialmente alle aree che rappresentano il braccio sano, in particolare per quanto riguarda le regioni della mano. Per questo spesso si assiste a fenomeni sensoriali sincroni: toccando la mano colpita, viene indotto un formicolio nella mano intatta, portando ad una percezione sbagliata sul lato ferito quanto più le aree sono sovrapposte.

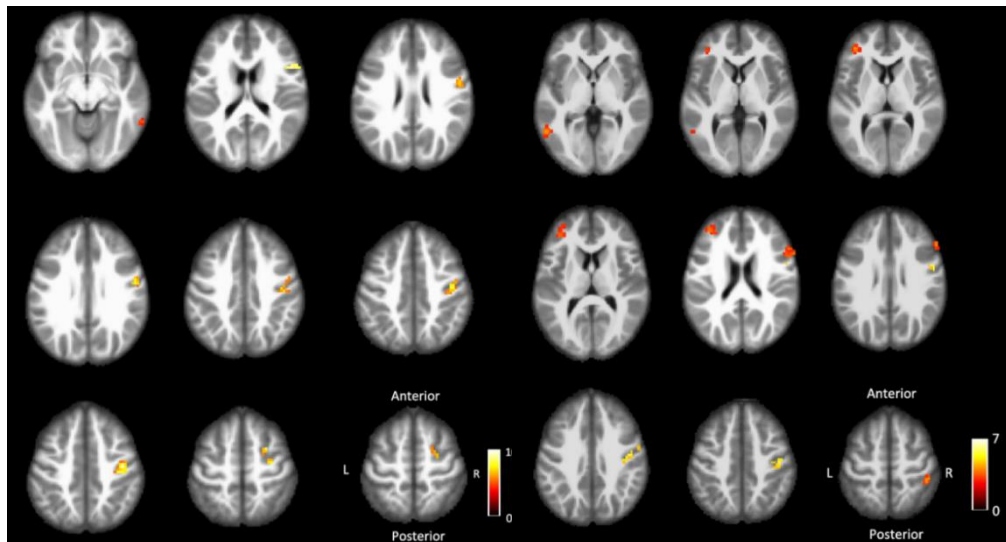


Figura 17: fMRI che mostra le aree attivate con stimolazione sensoriale del braccio intatto sinistro (sinistra) e destro lesa (destra)

Inoltre, lo studio ha segnalato una soglia tattile della mano lesionata maggiore, un'ampiezza dello SNAP di circa un terzo e una latenza dello SNAP di circa tre volte rispetto al lato sano; i risultati erano diversi in base al tasso di sovrapposizione delle aree e il conseguente recupero sensoriale. Probabilmente, è a causa dell'unione delle rappresentazioni delle mani che il recupero tattile è scarso; quindi, grazie a questa scoperta, si cercheranno diverse tecniche per indurre la separazione e riattivare le zone corrette; dato che, una volta riacquisita la sensibilità, sarà anche più favorito il riapprendimento motorio.



## CAPITOLO V

### 5.1 Ricostruzione bionica

La ricostruzione bionica per i pazienti con lesione da avulsione globale del plesso brachiale viene presa in considerazione in mancanza di alternative terapeutiche. È utile per ripristinare principalmente la funzione della mano, dal momento in cui questa è quasi sempre compromessa a causa della distanza che gli assoni devono percorrere per reinnervare i muscoli della mano. Viene eseguita principalmente sugli adulti, dato che su di essi, l'operazione di trasferimento controlaterale C7 è sconsigliata perché si ha il rischio che provochi danni permanenti alla sensibilità e mobilità; la ricostruzione può però seguire questo tipo di intervento che era stato svolto più in giovane età, sfruttando i muscoli reinnervati grazie ad esso (Kay et al., 2015). Al momento, le protesi presenti in commercio per questo tipo di lesione non garantiscono un elevato controllo e i compiti che possono svolgere sono limitati. Queste però presentano notevoli vantaggi: meno dolore, maggiore qualità della vita e benessere psicologico, sociale ed emotivo; legati al fatto che il paziente ricomincia ad avere entrambe le mani funzionanti e può usare la protesi per piccoli gesti o come supporto a quella intatta nei compiti bimanuali.

La ricostruzione deve seguire l'amputazione elettiva del braccio paralizzato, ovvero è pianificata e supportata in modo da ottimizzare il recupero e la guarigione, proteggendo comunque il moncone residuo e la sua muscolatura. La recisione è solitamente fatta a livello trans-radiale (sotto il gomito) e poche volte a livello trans-omeroale (sopra il gomito) o della spalla. Questo perché solitamente una recisione sopra il gomito (detta ad "alto livello") implica una protesi più ingombrante, più rumorosa e con un'efficienza inferiore rispetto a quella usata dopo troncamento trans-radiale. Perciò viene fatta solo se la funzionalità e la sensibilità residue di spalla e gomito sono essenzialmente nulle. L'amputazione è talvolta accompagnata da artrodesi della spalla che necessita successivamente di un ulteriore intervento chirurgico per ripristinare la stabilità.

Nel caso di ricostruzione bionica della mano, le protesi adesso diffuse si basano sull'attività mioelettrica residua dei muscoli. Infatti, anche se la rilevanza clinica di alcuni muscoli è nulla, questi inviano segnali elettromiografici considerevoli (sopra una certa soglia) che si traducono poi in un controllo della mano protesica. Per poter sfruttare questi segnali EMG, individuati prima dell'amputazione tramite degli elettrodi di superficie o

transcutanei, è necessario che vi siano almeno due gruppi muscolari attivi controllabili separatamente a livello cognitivo ed in grado di produrre due segnali distinti.

In seguito, i pazienti devono seguire un protocollo riabilitativo virtuale (circa un anno) che, tramite un biofeedback visivo dei segnali, li renda più consapevoli del comando motorio e della posizione del braccio specifici di un particolare segnale EMG. Così il paziente può allenare quei muscoli attivi elettricamente per rendere i due segnali sempre più distinti ed ampi.

In questa fase è probabile che il paziente sia confuso e faccia difficoltà poiché, soprattutto in caso di trasferimento di nervi, l'input neurale per attivare un certo muscolo può essere cambiato. Oltre ciò può accadere che, a causa della rigenerazione spontanea dei nervi, ci sia una co-attivazione involontaria di muscoli diversi o che durante il movimento del braccio ci siano contrazioni muscolari involontarie; questo porterebbe poi a rilevare segnali e produrre movimenti protesici indesiderati. Per rendere più intuitivo il controllo del dispositivo si ricorre alla reinnervazione muscolare mirata (TMR): trasferimenti selettivi di particolari nervi o muscoli per ristabilire la connessione originale, in modo che la funzione nativa dei muscoli rimanga la stessa sulla protesi. Viene svolta anche nel caso in cui ci sia un solo muscolo attivo o si sia in grado di rilevare solo un segnale, per esempio a causa di diafonia se i due muscoli sono molto vicini, o ancora se un muscolo innervato a causa della sua posizione non può essere rilevante per la ricostruzione.

Dopo una riabilitazione iniziale, viene legata al braccio paralizzato una protesi ibrida (fase di adattamento ibrido) che sarà comandata dai segnali EMG identificati e perfezionati nelle fasi precedenti. Così, anche grazie alla visualizzazione del segnale evocato, il paziente, oltre a valutare se è in grado di sostenere il peso della protesi, può associare il comando motorio all'EMG rilevato ed alla relativa velocità e forza del gesto protesico. Una volta familiarizzato con la protesi ibrida avverrà l'intervento di amputazione e la sostituzione bionica.

Questo processo viene svolto singolarmente per ogni paziente, poiché molti fattori, ad esempio quali siano le unità muscolari residue, sono diversi per ognuno di essi e possono variare nel tempo; ciò influenza la scelta del dispositivo protesico e il numero di elettrodi da utilizzare. Inoltre, deve essere accompagnato da una valutazione psicologica, poiché la ricostruzione bionica comporta un notevole impatto emotivo. Per facilitare questo grosso cambiamento nella vita della persona, l'algoritmo che sta alla base della protesi cerca di essere più semplice ed intuitivo possibile; altrimenti l'uso della protesi comporta

una notevole frustrazione che condurrà probabilmente il paziente ad abbandonare il percorso.

Tendenzialmente i pazienti si ritengono soddisfatti della funzionalità recuperata con le protesi e quelle con un tasso di abbandono minore sono quelle abbinata ad una amputazione a livello transradiale. Questa garantisce solitamente due gradi di libertà (DoF): rotazione del polso e apertura e chiusura della mano. I due movimenti sono associati allo stesso comando neurale e, per passare da un DoF all'altro, il lesionato deve contrarre simultaneamente i due muscoli sorgente. Ciò significa che questa co-contrazione non deve essere associata ad un movimento della protesi e che il paziente deve essere molto concentrato per poter svolgere il gesto desiderato.

Inoltre, quasi tutti gli studi hanno dimostrato che, quando il Sistema Nervoso Centrale riceve nuovamente feedback sensoriali e visivi dall'arto nuovamente funzionante, la sensazione di dolore diminuisce significativamente. Questo perché il dolore da arto fantasma era causato dal SNC per la mancanza di afferenze. Nel caso in cui venga svolta la TMR, viene parzialmente contrastato anche il dolore dovuto alla presenza di neuromi, poiché i nervi vengono riconnessi ad organi terminali.

I risultati e l'appagamento ovviamente non sono gli stessi per ogni paziente: su essi influisce anche quanto tempo durante la giornata viene utilizzata e per quale tipo di compiti.

## **5.2 Protesi DEKA “LUKE”**

Attualmente la mano bionica più diffusa per la ricostruzione è la protesi DEKA “LUKE”, con configurazione trans-omerale. Questa è approvata FDA e, rispetto a quelle illustrate in precedenza, presenta un grado di libertà in più: consente anche la flessione ed estensione del gomito. In uno studio (Resnik et al., 2017) è stata valutata anche la protesi in configurazione scapolo-toracica per risolvere il problema nei soggetti con paralisi anche dell'articolazione della spalla o che non sopporterebbero altrimenti il peso della protesi. Con questa, infatti, il peso del dispositivo sarebbe scaricato sul busto e sarebbero nuovamente consentiti anche i movimenti di flessione/estensione e abduzione/adduzione della spalla. La protesi è però più scomoda ed a causa del suo peso elevato può provocare

ulteriori problemi strutturali per l'asimmetria corporea; per questo la sfida sta nel renderla più leggera e meno ingombrante.

La protesi DEKA è ritenuta generalmente confortevole da indossare ed in grado di migliorare la vita del lesionato rendendolo più indipendente. Con questa soluzione i movimenti risultano ancora poco naturali ed intuitivi e per passare da una funzione all'altra si utilizza un comando a pedale, piuttosto che la co-contrazione. Questo consente un movimento meno a scatti e più facile da comandare. L'utente non può comunque distrarsi: durante l'atto dovrà riuscire a coordinare anche l'input da mandare al piede e nel resto del tempo non dovrà muoverlo involontariamente.

Le azioni che l'utente può svolgere con il braccio DEKA sono più numerose e possono essere rese più spontanee, indipendenti e modulate nella forza, grazie all'uso di algoritmi di elaborazione del segnale. Infatti, con l'impiego di componenti a guadagno variabile e soglie ottimali, vengono limitate le attivazioni indesiderate, annullando i segnali che le provocavano ed amplificando piuttosto quelli richiesti.



*Figura 18: Deka Arm*

### **5.3 Innovazioni e prospettive future**

Le protesi per l'arto superiore in commercio sono molto più sofisticate e funzionali di quelle illustrate, ma molte di queste non risultano applicabili o non recano vantaggi se impiantate su pazienti con lesione da avulsione. Questo perché l'interfaccia neuromuscolare in questi soggetti è molto ridotta, mentre le nuove tecnologie per il controllo della mano bionica si stanno evolvendo sempre più verso la decodifica diretta dei segnali



neurali e l'integrazione con il feedback sensoriale della protesi. Ciò le rende più precise, veloci e con movimenti più naturali ed equilibrati. Inoltre, questo comporta una minore attenzione richiesta da parte dell'utente ed una maggiore consapevolezza della propriocezione, del gesto svolto e della forza implicata. Al momento, alcuni studi hanno dimostrato che, al posto dei segnali EMG, il comando potrebbe basarsi sull'encefalogramma (EEG) o l'elettrocorticografia (ECog), che decodificano direttamente il segnale elettrico del cervello. Queste tecniche sono però molto più invasive, ingombranti e non possono essere usate a lungo; inoltre, i segnali rilevati sono molto più condizionati dal rumore.

Gli studiosi stanno sperimentando quali innovazioni si possano adattare al caso. La ricerca si basa sull'implementare protesi con design migliore (più leggere, silenziose e confortevoli), materiali più biocompatibili ed in cui sia garantita la stabilità meccanica. Riguardo quest'ultimo punto, per migliorare il fissaggio al moncone, la protesi può essere attaccata direttamente all'ossatura residua (osteointegrazione), anche se ciò limita i movimenti delle articolazioni adiacenti e potrebbe fratturare l'osso o provocare infezioni. L'osteointegrazione, capace anche di ridurre il dolore del paziente (perché ridurrebbe la pressione sui tessuti molli) ed aumentare eventualmente la sensibilità della protesi, probabilmente non potrà però essere svolta sui pazienti con avulsione.

Tuttavia, la maggiore attenzione è rivolta a realizzare un dispositivo che consenta un repertorio di movimenti più vasto e che possano essere svolti anche simultaneamente, non più in modo sequenziale. Per questo, oltre ad affinare le tecniche per posizionare correttamente gli elettrodi e per migliorare la qualità del segnale EMG, si cercherà di avere più unità motorie attive e si svilupperanno nuovi algoritmi per rendere il controllo più intuitivo e fluido. Il segnale può essere perfezionato con l'uso di elettrodi impiantabili: gli elettrodi superficiali sono meno vantaggiosi poiché devono essere riposizionati ogni volta (la protesi viene tolta e rimessa ogni giorno), possono muoversi rispetto al muscolo o distaccarsi dalla pelle. Per questo devono essere continuamente calibrati e garantiscono un controllo meno accurato della protesi. Al contrario, se gli elettrodi sono inseriti chirurgicamente sui muscoli residui, sono più invasivi, ma molto più stabili e recepiscono segnali più ampi, meno influenzati da diafonia e da rumore, dato che sono anche più vicini alla sorgente del segnale. In più, è stato visto che l'impedenza degli elettrodi rimane inalterata per molto tempo, quindi la ricalibrazione è molto meno frequente che negli elettrodi di superficie. Per aumentare anche il numero di segnali di controllo indipendenti

e puliti, si sfrutta la reinnervazione muscolare mirata: oltre a riattivare i muscoli assecondando la rappresentazione corticale nativa, aumenta le unità attive e le rende più controllabili. Così, si ricavano fino a sei unità generatrici di segnale che, convoglieranno ad un controllo più sofisticato e a disporre di tre gradi di libertà.

Ulteriori miglioramenti sulla praticità della protesi possono essere raggiunti tramite l'analisi di un numero ancora maggiore di segnali, registrati da array impiantati di elettrodi, che vengono poi inseriti in avanzati algoritmi di riconoscimento dei pattern. Nonostante queste soluzioni siano spesso non adottate a causa del loro costo, questi algoritmi riconoscono l'intenzione del paziente, la classificano e selezionano il corretto modello (pattern) da seguire. In questo modo è possibile controllare in modo intuitivo, coordinato e simultaneo diversi muscoli della protesi: il gesto complessivo risulterà molto più armonioso, verrà svolto con la forza e la velocità opportune e richiederà minore concentrazione e perdita di tempo per il paziente, non essendo più necessaria la co-contrazione.

Le protesi sensomotorie, integrate con feedback periferici sensoriali, oltre che visivi, e registrazioni neurali, completamente impiantate ed associate ad evoluti algoritmi, sia di segmentazione ed elaborazione del segnale che di riconoscimento del pattern, non sono ancora in commercio. Tuttavia, gli studi presi in esame dimostrano che la scienza è in continua ricerca della soluzione che si possa adattare al meglio e sia efficiente per una popolazione più estesa possibile di pazienti. Perciò, la speranza è che a breve saranno disponibili delle protesi in grado di replicare al meglio la funzionalità del braccio o della mano perduto, anche per i lesionati per avulsione.

## CONCLUSIONI

La bibliografia analizzata ha permesso di fare chiarezza su diversi aspetti e approcci alla patologia trattata. In primo luogo, il confronto tra le tecniche di imaging ha rivelato che la Risonanza Magnetica, grazie a nuovi macchinari e recenti progressi tecnologici, è ad oggi la più affidabile per riconoscere l'avulsione; inoltre ha completamente sostituito la mielografia TC, che risulta più invasiva e meno accurata. Dal futuro ci si aspetta anche un maggior utilizzo degli ultrasuoni: un esame meno costoso e più agibile per tutti, anche per i pazienti con impianti metallici.

L'elettrodiagnosi assume, oltre un particolare rilievo per valutare la gravità della lesione, grande importanza per stimare i miglioramenti dopo le terapie riabilitative. In più, l'elettromiografia consente di scovare le unità motorie residue ed i nervi che possono essere usati come donatori; ciò abbiamo visto essere fondamentale per pianificare i trasferimenti di nervi più funzionali. Questi interventi sono stati talmente affinati dopo aver studiato i meccanismi di riorganizzazione cerebrale, che il paziente può riacquisire, anche se in piccola parte, alcune funzionalità e sensibilità del braccio o della mano. Infine, sull'elettromiogramma si basano le poche ed ancora poco efficienti protesi applicabili a questa gamma di pazienti. La ricostruzione bionica è una soluzione ancora poco adottata: dato che deve seguire obbligatoriamente l'amputazione, molte volte il costo non eguaglia i potenziali guadagni. Risulterebbe una strada maggiormente consigliata se si potesse basare su algoritmi che coinvolgano l'interfaccia neuronale, come gli arti protesici presenti attualmente in commercio.

I dati analizzati mettono in luce che le modalità disponibili al momento per ridurre il dolore ed agevolare la vita del plesso leso sono limitate e poco efficaci. Nonostante ciò, dopo aver preso coscienza dell'evoluzione negli ultimi decenni in termini sia delle tecnologie diagnostiche che riabilitative, non è sbagliato aspettarsi che, in un futuro prossimo, le innovazioni siano tali da migliorare in modo considerevole la qualità della vita dei pazienti con lesione da avulsione.



## BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- 1) Abdouni, Y. A., Brunelli, J. P. F., De Carvalho Neto, R. J., Todeschini, K., & Da Costa, A. C. (2021). Ressonância magnética como método para diagnóstico das lesões traumáticas por avulsão do plexo braquial. *Revista Brasileira De Ortopedia*, 57(05), 766–771.
- 2) Aman, M., Sporer, M. E., Gstoettner, C., Prahm, C., Hofer, C., Mayr, W., Farina, D., & Aszmann, O. C. (2019). Bionic hand as artificial organ: Current status and future perspectives. *Artificial Organs*, 43(2), 109–118.
- 3) Aszmann, O. C., Roche, A. D., Salminger, S., Paternostro-Sluga, T., Herceg, M., Sturma, A., Hofer, C., & Farina, D. (2015). Bionic reconstruction to restore hand function after brachial plexus injury: a case series of three patients. *The Lancet*, 385(9983), 2183–2189.
- 4) Aysel, İ., Topçu, İ., & Kurt, F. F. (2013). Ultrasound guided brachial plexus block can be advantageous in patients with avulsion type upper extremity injuries. *Ağrı*, 25(3), 145–146.
- 5) Bai, Y., Han, S. H., Guan, J., Lin, J., Zhao, M., & Liang, G. (2022). Contralateral C7 nerve transfer in the treatment of upper-extremity paralysis: a review of anatomical basis, surgical approaches, and neurobiological mechanisms. *Reviews in the Neurosciences*, 33(5), 491–514.
- 6) Beaulieu, J., Blustajn, J., Teboul, F., Baud, P., De Schonen, S., Thiebaud, J., & Oberlin, C. (2006). Cerebral plasticity in crossed C7 grafts of the brachial plexus: An fMRI study. *Microsurgery*, 26(4), 303–310.
- 7) Boczar, D., Forte, A. J., Oliver, J. D., McClain, R. L., Murray, P. M., & Clendenen, S. R. (2019). Intraoperative evaluation of cervical nerve root avulsion using ultra-high-frequency ultrasound system. *Case Reports in Plastic Surgery & Hand Surgery*, 6(1), 43–46.
- 8) Cai, Z., Lei, G., Li, J., Shen, Y., Gu, Y., Feng, J., & Xu, W. (2021). Aberrant central plasticity underlying synchronous sensory phenomena in brachial plexus injuries after contralateral cervical seventh nerve transfer. *Brain and Behavior*, 11(4).
- 9) Capsi-Morales, P., Piazza, C., Sjöberg, L., Catalano, M. G., Grioli, G., Bicchi, A., & Hermansson, L. (2023). Functional assessment of current upper limb prostheses: An integrated clinical and technological perspective. *PLOS ONE*, 18(8), e0289978.
- 10) Dewald, H. A., Lukyanenko, P., Lambrecht, J. M., Anderson, J. R., Tyler, D. J., Kirsch, R. F., & Williams, M. R. (2019). Stable, three degree-of-freedom myoelectric prosthetic control via chronic bipolar intramuscular electrodes: a case study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 16(1).
- 11) Doi, K., Otsuka, K., Okamoto, Y., Fujii, H., Hattori, Y., & Baliarsing, A. S. (2002). Cervical nerve root avulsion in brachial plexus injuries: magnetic resonance imaging classification and comparison with myelography and computerized tomography myelography. *Journal of Neurosurgery*, 96(3), 277–284.
- 12) Elsakka, T., Kotb, H. T., Farahat, A. A., Semaya, A. E., Deif, O. A., & Bastawi, R. A. (2022). Axial T2-DRIVE MRI myelography is highly accurate in diagnosing preganglionic traumatic brachial plexus injuries: why pseudomeningoceles should not be used as a primary diagnostic sign. *Clinical Radiology*.
- 13) Ferrante, M. A., & Wilbourn, A. J. (2002). Electrodiagnostic approach to the patient with suspected brachial plexopathy. *Neurologic Clinics*, 20(2), 423–450.

- 14) George, J. A., Davis, T., Brinton, M. R., & Clark, G. A. (2020). Intuitive neuromyoelectric control of a dexterous bionic arm using a modified Kalman filter. *Journal of Neuroscience Methods*, 330, 108462.
- 15) Gstoettner, C., Festin, C., Prahm, C., Bergmeister, K. D., Salminger, S., Sturma, A., Hofer, C., Russold, M. F., Howard, C. L., McDonnall, D., Farina, D., & Aszmann, O. C. (2022). Feasibility of a wireless implantable multi-electrode system for high-bandwidth prosthetic interfacing: Animal and cadaver study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 480(6), 1191–1204.
- 16) Hong, H., Chen, S., Wu, L., Dou, S., Chen, Q., Li, Y., Xiao, Z., H, W., & Chen, S. (2021). Therapeutic strategies for brachial plexus injury. *Folia Neuropathologica*, 59(4), 393–402.
- 17) Hruby, L. A., Gstoettner, C., Sturma, A., Salminger, S., Mayer, J. A., & Aszmann, O. C. (2019). Bionic Upper limb Reconstruction: a valuable alternative in global brachial plexus avulsion Injuries—A Case Series. *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), 23.
- 18) Hruby, L. A., Sturma, A., & Aszmann, O. C. (n.d.). Surface Electromyographic Biofeedback as a Rehabilitation Tool for Patients with Global Brachial Plexus Injury Receiving Bionic Reconstruction. *JoVE*.
- 19) Hruby, L. A., Sturma, A., & Aszmann, O. C. (2019). Surface Electromyographic Biofeedback as a Rehabilitation Tool for Patients with Global Brachial Plexus Injury Receiving Bionic Reconstruction. *Journal of Visualized Experiments*, 151.
- 20) Hua, X., Liu, B., Qiu, Y., Tang, W., Xu, W., Liu, H., Xu, J., & Gu, Y. (2013). Long-term ongoing cortical remodeling after contralateral C-7 nerve transfer. *Journal of Neurosurgery*, 118(4), 725–729.
- 21) Hung, N. D., Duc, N. M., Xoan, N. T., Van Doan, N., Huyèn, T. T. T., & Dung, L. T. (2020). Diagnostic function of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the assessment of brachial plexus injury. *Annals of Neurosciences*, 27(3–4), 124–130.
- 22) Innocente F., Progetto, sviluppo e test di una scheda di controllo per articolazione protesica di spalla in architettura distribuita [Tesi di laurea magistrale], Alma Mater Studiorum–Università di Bologna, 2016-2017.
- 23) Jandial, R., & Hoshide, R. (2017). Bionic-Brain: Controlling a prosthetic hand. *World Neurosurgery*, 105, 980–982
- 24) Kay, S., & Wilks, D. (2015). Bionic hand transplantation: linking the cortex to the hand. *The Lancet*, 385(9983), 2130–2132.
- 25) Liu, B., Li, T., Tang, W., Zhang, J., Sun, H., Xu, W., Liu, H., & Feng, X. (2013). Changes of inter-hemispheric functional connectivity between motor cortices after brachial plexuses injury: A resting-state fMRI study. *Neuroscience*, 243, 33–39.
- 26) Ma, H., Zheng, M., Lu, Y., Hua, X., & Xu, W. (2018). Cerebral plasticity after contralateral cervical nerve transfer in human by longitudinal PET evaluation. *Journal of Clinical Neuroscience*, 48, 95–99.
- 27) Maldonado, A. A., Bishop, A. T., Spinner, R. J., & Shin, A. Y. (2017). Five Operations That Give the Best Results after Brachial Plexus Injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 140(3), 545–556.
- 28) Marasco, P. D., Hebert, J. S., Sensinger, J. W., Beckler, D. T., Thumser, Z. C., Shehata, A. W., Williams, H. E., & Wilson, K. R. (2021). Neurobotic fusion of prosthetic touch, kinesthesia, and movement in bionic upper limbs promotes intrinsic brain behaviors. *Science Robotics*, 6(58).

- 29) O’Shea, K., Feinberg, J. H., & Wolfe, S. W. (2011). Imaging and electrodiagnostic work-up of acute adult brachial plexus injuries. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 36(9), 747–759.
- 30) Parajuli, N., Sreenivasan, N., Bifulco, P., Cesarelli, M., Savino, S., Niola, V., Esposito, D., Hamilton, T. J., Naik, G. R., Gunawardana, U., & Gargiulo, G. (2019). Real-Time EMG based Pattern recognition control for hand prostheses: A review on existing methods, challenges and future implementation. *Sensors*, 19(20), 4596.
- 31) Patel, N., Takwale, A. B., Mansukhani, K., Jaggi, S., & Thatte, M. (2022). Correlation of Magnetic Resonance Imaging (Neurography) and Electrodiagnostic Study Findings with Intraoperative Findings in Post Traumatic Brachial Plexus Palsy. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 55(04), 331–338.
- 32) Resnik, L., Fantini, C., Latief, G., Phillips, S. L., Sasson, N., & Sepulveda, E. (2017). Use of the DEKA Arm for amputees with brachial plexus injury: A case series.
- 33) Salminger, S., Mayer, J. A., Sturma, A., Riedl, O., Bergmeister, K. D., & Aszmann, O. C. (2016). Prothetische Rekonstruktion der oberen Extremität. *Unfallchirurg*, 119(5).
- 34) Soldera V., Core training: efficacia di un protocollo riabilitativo per il trattamento conservativo delle tendinopatie della spalla [Tesi di Laurea Triennale], Università politecnica delle Marche, 2018-2019.
- 35) Szaro, P., Geijer, M., Cizek, B., & McGrath, A. (2022). Magnetic resonance imaging of the brachial plexus. Part 2: Traumatic injuries. *European Journal of Radiology Open*, 9, 100397.
- 36) Van Der Linde, E. (2015). Diagnosis of nerve root avulsion injuries in adults with traumatic brachial plexopathies: MRI compared with CT myelography. *CORE*.
- 37) Veronesi, B. A., Bordalo-Rodrigues, M., De Sambuy, M. T. C., Macedo, R. S., Cho, A. B., & De Rezende, M. R. (2018). USE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO DIAGNOSE BRACHIAL PLEXUS INJURIES. *Acta Ortopedica Brasileira*, 26(2), 131–134.
- 38) Vu, P., Vaskov, A. K., Lee, C., Jillala, R. R., Wallace, D., Davis, A. J., Kung, T. A., Kemp, S. W., Gates, D. H., Chestek, C. A., & Cederna, P. S. (2023). Long-term upper-extremity prosthetic control using regenerative peripheral nerve interfaces and implanted EMG electrodes. *Journal of Neural Engineering*, 20(2), 026039.
- 39) Wade, R. G., Itte, V., Rankine, J. J., Ridgway, J. P., & Bourke, G. (2017). The diagnostic accuracy of 1.5T magnetic resonance imaging for detecting root avulsions in traumatic adult brachial plexus injuries. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 43(3), 250–258.
- 40) Wade, R. G., Tanner, S. F., Teh, I., Ridgway, J. P., Shelley, D., Chaka, B., Rankine, J. J., Andersson, G., Wiberg, M., & Bourke, G. (2020). Diffusion tensor Imaging for Diagnosing root avulsions in traumatic adult brachial plexus injuries: A Proof-of-Concept Study. *Frontiers in Surgery*, 7.
- 41) Wang, S., Ma, Z., Lu, Y., Wu, J., Hua, X., Zheng, M., & Xu, J. (2019). The Localization Research of Brain Plasticity Changes after Brachial Plexus Pain: Sensory Regions or Cognitive Regions? *Neural Plasticity*, 2019, 1–10.
- 42) Wiertel-Krawczuk, A., Huber, J., Szymankiewicz-Szukała, A., & Wincek, A. (2023). Neurophysiological Evaluation of Neural Transmission in Brachial Plexus Motor Fibers with the Use of Magnetic versus Electrical Stimuli. *Sensors*, 23(8), 4175.
- 43) Xu, W. (2020). Surgical technique of XU’s CC7 Procedure “Contralateral C7 to C7 cross nerve transfer through a trans longus colli, pre-spinal route for treating spastic arm”. *Operative Neurosurgery*, 20(1), 61–68.

- 44) Zhu, Z., Martinez-Luna, C., Li, J., McDonald, B. E., Dai, C., Huang, X., Farrell, T. R., & Clancy, E. A. (2020). EMG-Force and EMG-Target models during Force-Varying Bilateral Hand-Wrist contraction in Able-Bodied and Limb-Absent subjects. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 28(12), 3040–3050.
- 45) <https://neurochirurgi.com/avulsione-del-plesso-brachiale/>
- 46) <https://www.clinicafornaca.it/news/plesso-brachiale-lesioni-diagnosi-e-recupero-funzionale-del-movimento/>
- 47) <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/disturbi-del-sistema-nervoso-autonomo/sindrome-di-horner#:~:text=La%20sindrome%20di%20Horner%20colpisce%20l'occhio%20dallo%20ostesso%20lato,capacit%C3%A0%20di%20vedere%20al%20buio.>
- 48) <https://www.enfeasalute.it/mielografia/>
- 49) <http://ciirm.it/tc-mielografia-guida-paziente.php>
- 50) <https://www.usi.it/esami-e-terapie/1/diagnostica-per-immagini/14/risonanza-magnetica-roma>
- 51) <https://www.igeasantimo.com/prestazioni/risonanza-magnetica/risonanza-magnetica-3-tesla>
- 52) [https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/principi-di-imaging-radiologico/imaging-a-risonanza-magnetica#:~:text=Le%20immagini%20pesate%20in%20T1,tumori%2C%20infiammazione%2C%20trauma\).](https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/principi-di-imaging-radiologico/imaging-a-risonanza-magnetica#:~:text=Le%20immagini%20pesate%20in%20T1,tumori%2C%20infiammazione%2C%20trauma).)
- 53) <https://radiopaedia.org/articles/pseudomeningocele-1>
- 54) <https://biomedicalcue.it/risonanza-magnetica-dti-importante-strumento-imaging-biomedico/28170/>
- 55) <https://www.msmanuals.com/it-it/casa/multimedia/video/esami-elettrodiagnostici#:~:text=Esistono%20due%20tipi%20di%20esami,nei%20nervi%20e%20nei%20muscoli.>
- 56) <https://www.clinicalcourse.it/ecografianervi>
- 57) [http://www.ingbiomedica.unina.it/studenti/ing\\_bio/mat\\_did/PB\\_SB/Elettromiografia.pdf](http://www.ingbiomedica.unina.it/studenti/ing_bio/mat_did/PB_SB/Elettromiografia.pdf)
- 58) <https://www.elettromiografia.org/elettromiografia-elettroencefalografia-roma/>
- 59) <https://www.auxologico.it/potenziali-evocati-pe>
- 60) [https://www.neurologia.it/esami/pe\\_info.html](https://www.neurologia.it/esami/pe_info.html)
- 61) <https://www.pazienti.it/contenuti/malattie/lesioni-del-plesso-brachiale>
- 62) [https://en.wikipedia.org/wiki/Resting\\_state\\_fMRI](https://en.wikipedia.org/wiki/Resting_state_fMRI)
- 63) <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/argomenti-speciali/protesi-dell-arto/preparazione-per-una-protesi-dell-arto>
- 64) <https://www.curiositaeperche.it/tecnologia/deka-arm-braccio-robotico-che-potrebbe-migliorare-la-vita-dei-disabili-8985.html>